

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-176016

(43)Date of publication of application : 09.07.1996

(51)Int.Cl.

A61K 47/34  
A61K 9/00  
A61K 31/40  
A61K 31/505  
A61K 31/52  
A61K 31/57  
A61K 31/70  
A61K 31/71  
A61K 45/00

(21)Application number : 06-333816

(71)Applicant : UNIV MIAMI

(22)Date of filing : 19.12.1994

(72)Inventor : SIMON GABRIEL  
PATRICIA A DAVIS  
SCOTT W COUSINS

**(54) BIODEGRADABLE AND INJECTABLE POLYMER AS SUSTAINED RELEASE MEDICINE CARRIER**

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain an injectable pharmaceutical composition capable of releasing a medicine over a long period and especially suitable for introducing the medicine into an intraocular region.

**CONSTITUTION:** This medicine carrier composition for injection administration contains a physically mixed and pharmaceutically active agent and a biodegradable polymer and the polymer is a block copolymer of the formula A-B-A (A is a hydrophobic polymer or oligomer; B is hydrophilic polymer or oligomer) which is solid at 20-37° C and fluid at 38-52° C. In the block copolymer, the component A includes e.g. polyglycol acid, polyethylene terephthalate, poly (&epsi;- caprolactone), D-polylactic acid or polyglutaminic acid the component B includes e.g. polyethylene glycol. The pharmaceutically active agent includes e.g. ganciclovir, 5-fluorouracil or dexamethasone and is formulated in an amount of 0.7-70 wt.%, especially 2-25 wt.% based on total weight of the composition.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-176016

(43) 公開日 平成8年(1996)7月9日

(51) Int. Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/34	Z			
9/00	F			
	V			
31/40	ADU			
31/505	ADU			

審査請求 未請求 請求項の数11 F D (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-333816

(22) 出願日 平成6年(1994)12月19日

(71) 出願人 583058382

ユニバーシティ オブ マイアミ  
アメリカ合衆国、33101 フロリダ州、マ  
イアミ、ビーオーボックス 016880

(72) 発明者 ガブリエル サイモン

アメリカ合衆国、33149 フロリダ州、キ  
ー ビスケイン、サンライズ ドライブ  
255

(72) 発明者 バトリシャ エイ. デイビス

アメリカ合衆国、95052 カリフォルニア  
州、サ ンタ クララ、レイクサイド ド  
ライブ 3200

(74) 代理人 弁理士 小林 孝次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解可能で注射可能な薬物運搬ポリマー

(57) 【要約】

【目的】 長時間に亘って薬物を放出することができる  
注射可能な薬物組成物を提供する。

【構成】 この薬物組成物は、生分解可能なポリマーの  
マトリックス中の調剤的に活性な剤でできている。ここ  
にポリマーマトリックスは温度範囲20～37℃では固  
体であるが38～52℃の温度範囲では流体になる。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 物理的に混合された、調剤的に活性な剤と生分解可能なポリマーとを含有する組成物で、上記ポリマーは20～37℃の温度範囲で固体であり、38～52℃の温度範囲で流動性であって、当該組成物は、式：A-B-Aのブロック共重合体であることを特徴とする人体注射投与用の薬物運搬組成物。ただしAは疎水性のポリマーまたはオリゴマーで、Bは親水性のポリマーまたはオリゴマーである。

【請求項2】 ポリマーが調剤的に活性な剤にマトリックスを供給し、該剤は可溶剤[soluble agents]、液体剤[liquid agents]、微小微粒子[micro-particulates]、微小球体[microspheres]、およびタンパク質の化合物からなる群から選択される形態である、請求項1記載の薬物運搬組成物。

【請求項3】 上記Aがポリグリコール酸、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチラクトン、ポリ(L-カプロラクトン)、D-ポリ乳酸、L-ポリ乳酸、ポリグルタミン酸、ポリL-リシン、およびポリL-アスパラギン酸からなる群から選択され、Bはポリエチレングリコールからなる請求項1記載の薬物運搬組成物。

【請求項4】 上記生分解可能なポリマーが下記式1のポリマーである請求項1記載の薬物運搬組成物。

【式1】ただしmは9.09～45.45のレンジ内、nは8.15～45.45のレンジ内にある。

【請求項5】 上記調剤的に活性な剤がガンシクロビル[gancyclovir]、5-フルオロウラシル、アシクロビル[acyclovir]、デキサメタゾン、トリアムシノロン[triamcinolone]、プレドニゾン、フロクスリジン[floxuridine]、ドクソルビシン[doxorubicin]、ダウノルビシン[daunorubicin]、マイトマイシン、シタラビン[cytarabine]、メトトレキセート、およびチオグアニンから選択されることを特徴とする請求項1記載の薬物運搬組成物。

【請求項6】 上記調剤的に活性な剤がガンシクロビル[gancyclovir]、および5-フルオロウラシルから選択されることを特徴とする請求項5記載の薬物運搬組成物。

【請求項7】 上記調剤的に活性な剤が当該組成物の全重量に対して0.5～70重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の薬物運搬組成物。

【請求項8】 上記調剤的に活性な剤が当該組成物の全重量に対して1～35重量%の量で存在することを特徴とする請求項7記載の薬物運搬組成物。

【請求項9】 上記調剤的に活性な剤が当該組成物の全重量に対して2～25重量%の量で存在することを特徴とする請求項8記載の薬物運搬組成物。

【請求項10】 調剤的に活性な剤と式：A-B-Aの生分解可能なトリブロック共重合体とを含有する薬物運搬組成物。ただしAは分子量2000のポリカプロラクトンで、Bは分子量800のポリエチレングリコールで

ある。

【請求項11】 上記ポリマーが上記調剤的に活性な剤にマトリックスを供給する請求項10の薬物運搬組成物。ただし上記剤は可溶剤、液体剤、微小微粒子、微小球体、およびタンパク質化合物からなる群から選択される形になっている。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、持続して放出する薬物を人体に投与するに際して使用される改良された媒体物を提供する生分解可能[biodegradable]で注射可能な薬物運搬ポリマー系に関する。

【0002】

【発明の背景】 薬物の眼内導入に関する現在の技術は、かさ張る植込み可能な薬物運搬デバイスか、または薬物を含有した注射可能な微小球体かのいずれかである。こうした運搬系は一般の臨床使用には不都合になる欠点があった。特にかさ張る眼内植込みのインプラントーションは外科手術を必要とし、ひいてはそれに付随する危険がある。一方微小球体は、眼内、つまり視軸か、または近隣組織部位に移動するおそれがある。

【0003】 この種の技術の現状を例示するような特許について以下に述べるが、それらはいずれも臨床的に使用可能な有効なデバイスまで開拓されていない。これらのデバイスについて述べるために、まずこれら特許で使われている用語につき説明する。文献は「眼」[ocular]なる語を、眼内デバイスなのに眼外デバイスと一緒に分類するなど、混乱して使っている。「眼」[ocular]とは、解剖学、生理学、および一定手法の侵略性を反映する語を使うときに用いられるべき語である。本願において使用されているように、「眼外」[extraocular]とは、眼表面、および眼球[eyeball]と眼[eyelid]との間の(外側の)空隙[space]とを指す語である。例えば「眼外」領域といえば、眼の円蓋[formix]または窩[cul-de-sac]、結膜表面および角膜表面などである。この部分はすべての眼組織に対し外側にあり、この領域に入るのに侵略的手法を必要としない。眼外デバイスは一般に容易に除去することができ、患者本人でもできるくらいである。眼外系といえは、例えば、コンタクトレンズとか「局部的に」投与される滴などである。

【0004】 次の特許は眼外領域に薬物を投与するのに使われる眼外系について開示するものである。

【0005】 Hiquchiらは米国特許第3981303号、同3986510号、同3995635号で薬物含有の生分解可能な眼挿入物について開示している。この挿入物は眼球と眼との間の眼外空隙の眼球窩[in the cul-de-sac of the eyeball]中に保持するために3つの異なる形状に造り得る。いくつかの種類の一般的なバイオ適合性あるポリマーがこのデバイスを組み立てるために使われるのに適するとされている。これらのポリマーとしてはアルギン酸亜鉛、

ポリ(乳酸)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(酸無水物)およびポリ(グリコール酸)が挙げられる。これらの特許は薬物に対する浸透性を減少させた、薬物形態[the drug formulation]を保持する複数の空洞室のある膜でコーティングしたデバイスについても開示している。

【0006】英国特許第1529143号は半月形の薬物を放出する眼挿入物について開示している。この挿入物は上の脣と眼球の上の上円蓋[the upper fornix]中に保持されるもので、もう一つの眼外デバイスである。

【0007】Hughesらは米国特許第4201210号で動物の眼に使う眼外デバイスについて開示している。このデバイスは輪形で制御された放出系である。

【0008】Theeuwesは米国特許第4217898号で制御した薬物運搬に使う微小多孔性の貯蔵器について開示している。これらのデバイスは眼外的に眼窩内に配置される。4つのデバイスの形状が開示されている。係わるポリマー系にはポリ(塩化ビニル)-コ-ポリ(酢酸ビニル)コポリマーが含まれる。

【0009】Kaufmanは米国特許第4865846号、同第4882150号で結膜嚢[the conjunctival sac]に少なくとも一つのバイオ被侵食性物質または軟膏担体[ointment carrier]を含有する点眼薬運搬系について開示している。この運搬系に使うのに適した薬物としてはピロカルピンがある。当該特許は、妥当なポリマー系としてポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)[poly(glycolide)]、ポリ(ビニルアルコール)、および架橋したコラーゲンを挙げている。

【0010】Brightmanらは米国特許第4474751号で制御運搬の点眼物質としての生分解可能な眼挿入物について開示している。この挿入物は動物の眼の第三脣に付着可能な眼外挿入物である。該挿入物は薬物治療の制御運搬に使われる。

【0011】上述の特許はすべて、既述の定義の意味における眼外系に関するものである。次に眼内系とは、眼自身の組織層の中間または回りにある組織小室[tissue compartment]中に使うのに適した系をいう。ここでいう部位とは結膜下(眼球に隣接する眼粘膜の下)、眼窩[orbital](眼球の後ろ)、およびイントラカメーラル[intracameral](眼球自身のチャンパー内)などをいう。眼外系と対照的に、これらの領域に入り込むには注射とか薬物の皮下植込み[implantation]といった外科的手法が要求される。このことは皮下植込み手術中に眼の安全性を直接侵襲することを必要とするもので、除去するための大々的な外科手術が必要とされる。次に挙げる特許は眼内デバイスに関するものである。

【0012】Wongは米国特許第4853224号で、眼のチャンパー内に導入するための微小なカプセル封入された薬物について開示している。この系に使われるポリマーとしてはポリエステルおよびポリエーテルがある。この系

によって運搬することができる薬物の例としては、5-フルオロウラシル、ピロカルピン、およびアシクロビル[acyclovir]がある。

【0013】Leeは米国特許第4863457号で、治療剤の継続放出をさせるため眼内に外科的に植え込まれる生分解可能なデバイスについて開示している。このデバイスは結膜(眼球の粘膜)の下に外科的に植え込むことができるように設計されている。このデバイスは縫合固定のために突出した「ハンドル」の付いた円盤形をしている。

【0014】Krezancakは米国特許第4188373号で人の体温でゲル化する薬品担体について開示している。この担体は薬物の水性懸濁液およびゴムないしセルロース由来の合成誘導体である。この懸濁液は30℃(室温)以下では液体であって25~40℃の温度範囲において初めてゾル-ゲル転換を起こす。したがってこの系においては注射部位内で共有化学相互作用が生ずる。

【0015】Haslamらは米国特許第4474751号、同第4474752号で、室温で液体で、人の体温でゲル化するポリマー薬物について開示している。この系に使われるのに適するポリマーとしてはポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンのブロック共重合体がある。適した薬物としては5-FU、ゲンタマイシン、トリアムシロロン[triamcinolone]、およびアシクロビル[acyclovir]がある。この系は眼内のポリマー成分間の温度依存性化学重合反応を必要とする。これは基本的に本願発明の概念とは異なるものである。米国特許第4474753号はこの系の局所的な利用法について開示するものである。

【0016】

【発明の概要】本願発明は「メルタマー」[meltamer]と呼ばれる新規な生分解可能なポリマー系、および人体に調剤的に活性な剤を導入するためのその利用法に関する。本願のポリマー組成物[polymer compositions]は注射によって導入することができるので外科的手法を取る必要がない。また、本願の組成物は人体内で共有化学反応を起こす必要がない。これらのことは従来法に比し手続を著しく簡素化するものである。

【0017】本願発明の1側面は、調剤的に活性な剤と生分解可能な[biodegradable]ポリマーとを含有する薬物運搬組成物よりなり、ここに生分解可能なポリマーは、20~37℃の温度範囲では固体であるが、38~52℃の温度範囲、好ましくは38~45℃の温度範囲、では液体となるものである。

【0018】本願発明のもう一つの側面は、調剤的に活性な化合物を人体中に導入する方法である。その方法とは下記のステップから構成される。すなわち、(a)生分解可能なポリマーが20~37℃の温度域では固体で、38~52℃の温度域では液体であり、薬物運搬組成物が生分解可能なポリマーと調剤的に活性な剤とを混合することによって構成される所の調剤的に活性な剤と生分

解可能なポリマーとを含有する薬物運搬組成物をつくり、(b) 薬物運搬系が液化する温度にまで加熱することによって薬物運搬系を液化し、そして(c) その液化したポリマーを人体に注射する、というステップである。本願発明のその他の目的、特徴、特性、ならびに構成や関連する部分の機能についての作用の仕方、製造のための成分の組合せ等については、次の詳細な説明および特許請求の範囲の記載を考察して載ければ一層明らかになる。

【0019】

【現時点での好ましい実施例についての詳細な説明】本願発明は注射可能な薬物運搬系および人体に導入して薬物を持続的に放出させる方法について開示する。

【0020】本願発明の薬物運搬系は20～37℃では固体で、38～52℃の温度域では流動可能、例えば液体、になるポリマーマトリックスを含有する薬物を含む生分解可能な薬物運搬系となっている。この系はやく50℃まで加熱することができ、その辺の温度になると液化し処置を必要としている人体に注射され、そして人体中で固化する。冷却すること以外には共有反応、セッティングその他の臨床工程は不要である。このことは注射前に研究室で予め形成されるべきポリマー／薬物相互作用のすべてを可能にする。この前段階での形成は侵襲的な外科手術とか化学反応といった欠点なしに優れた持続的な薬物放出特性のある注射可能な系をもたらす。このポリマーは完全に生分解していかなる残滓も残さない。

【0021】本願発明の注射可能な運搬系は人体中に薬物を運搬するための改良された方法を提供するものである。本発明は人体中に薬物の化合物を持続的に放出することを可能にする形式で薬物を提供する。現段階では局部的薬物治療または溶解性薬物の注射が臨床使用可能な唯一の選択枝である。しかしこうしたメディア[media]は短い半減期である。

【0022】薬物運搬ポリマーは溶解性または液体の薬物形態の運搬に限られるものではない。例えばポリマーは薬物含有微小球体、リポソーム[liposome]その他の個々の微粒子からなる薬物を、注射部位において安定化し保持するマトリックスとして利用することができる。さらに、成長因子、シトキン[cytokines]、または他の生物学的応答を修飾する物質のような薬理学的に活性なタンパク質をこのポリマー系に組み込み運搬することができる。

【0023】多くの問題が眼内に持続的に放出させるための現段階で利用できる技術を使用することに関係している。例えば外科的植え込み手術を必要とするかさ張った植え込みの利用、また移動の問題に対処しなければならない注射可能な微小球体などである。

【0024】本発明の系は使用することが簡単であるという利点を有する。例えば25ゲージの針で行う簡単な注射が薬物運搬デバイスを眼中に導入させるのに必要な

すべてである。ひとたび眼中に入れば、簡単な冷却工程を経るだけで固化するのである。するとその固化したポリマーは徐々に分解し薬物を放出するのである。いかなる共有化学反応も要求されていないから、先行する外科的手術または合併症に起因して起こるさまざまな眼内状態に関係する問題を解消する。さらに本発明のデバイスは完全に溶解するので、外科的手術を施して除去しなければならなくなるような残滓を少しも残さない。

【0025】本発明の有力な用途としては、複雑な網膜

10 剥離、AIDSにみられるCMV網膜などの疾病を処置するために眼の硝子体液窩に薬物ないし活性物質を制御下に運搬することなどがある。また、線維芽細胞の増殖[fibroblast proliferation]を制御するために行われるレーザー緑内障フィルタリング手術[laser glaucoma filterinq surgery]をした後のフィルタリング気泡の外傷治療を予防するため結膜下に代謝拮抗物質を持続的に放出させるのにも利用することができる。また、例えば白内障手術後に眼中に抗生物質または抗炎症薬[anti-inflammatory drugs]を持続的に放出運搬するのにも利用することができる。さらに、持続的な薬物治療を必要とする人体の眼以外の部所に使用するのにも適している。例えば皮膚異常の病変内治療[intralesional therapy]、試薬の関節内運搬および頭蓋内への薬物運搬などがある。これらの使用例は単なる一例として挙げたものであって本発明の範囲を限定するものではない。当業者なら本発明の他の利用法を本発明の記載の範囲内に見いだすことであろう。

【0026】本発明の好ましい実施例は調制的に活性な化合物を眼内領域に導入するための使用である。しかし本発明の薬物運搬系は眼内使用に限定されたものと考えられてはならない。

【0027】本発明は薬物運搬デバイスを挿入するために眼の外科手術をする危険、ならびに眼内化学反応を回避するものである。

【0028】次の特性を有する全ての生分解可能なポリマー系は本発明の系の生分解可能なポリマーマトリックスに使うのに適している。すなわち、生分解可能で、さまざまな薬物と共存でき、20～37℃では固体で、38～52℃では液体となり、これらの温度で何らの化学反応も起こることなく溶解および固化する能力を有し、研究室で形成することができて、それ以上の化学反応をさせる必要なく使用することができる。ホモポリマー、コポリマー、ブロック共重合体、ワックスおよびゲルである。ポリマーマトリックスは適当な手段によって研究室または工場で形成することができ、上記の満足されるべき要件を具備する何らかの手段によって薬物と配合させることができる。

【0029】好ましいポリマー系はトリブロック共重合体である。このブロック共重合体は次の一般式をもつ：

50 A-B-A

ここでAは疎水性ポリマーのブロックで、Bは親水性ポリマーである。生分解可能なモノマーとポリマーは好ましくはエステル基を介して結合されているのがよい。好ましい疎水性ポリマーとオリゴマーとしては、下記に限定するものではないが、ポリグリコール酸、ポリブチラクトース、ポリ(ε-カプロラクトン)、D-ポリ乳酸、L-ポリ乳酸、ポリグリタミン酸[polyglutamic acid]、ポリ-L-リジンおよびポリ-L-アスパラギン酸から選択されたユニットがある。好ましい親水性ポリマーはポリエチレングリコールである。

【0030】特に好ましい生分解可能なポリマーマトリックスは、ポリ(ε-カプロラクトン)(PCL)-ポリエチレングリコール(PEG)-ポリ(ε-カプロラクトン)のトリブロック共重合体である。このポリマーは眼のような親水性環境下において加水分解するエステル結合を含んでいる。この好ましいポリマーは次の式を有する。

【式2】ここでmは6.67~16.67のレンジ内、nは4.65~17.54のレンジ内である。

【0031】このポリマーの特に好ましい実施例は、分子量2,000のポリ(ε-カプロラクトン)の2ユニットと、分子量600のポリエチレングリコールの1ユニットとのブロック共重合体である。このタイプのポリマーは溶融重合によって製造することができる。

【0032】生分解可能なポリマーマトリックスは、薬物運搬組成物の30重量%~89.5重量%、好ましくは65重量%~99重量%、さらに好ましくは薬物運搬組成物の75重量%~98重量%となるべきである。

【0033】生分解可能なマトリックスと共存できる調剤的に活性な組成物であれば何でもこの系に使うことができる。適切な薬物の例としては、ガンシクロビル[ganciclovir]、アシクロビル[acyclovir]、フォスカメット[foscarnet]、5-フルオロウラシル、デキサメタゾン、トリアムシノロン[triamcinolone]、プレドニゾン、フロクスリジン[floxuridine]、ドクソロビシン[doxorubicin]、ダウノラルビシン[daunorubicin]、マイトマイシン、シタラビン[cytarabine]、メトトレキセート、およびチオグアニンがある。

【0034】薬物は薬物運搬組成物中に、その組成物全重量に対し0.5~70重量%、好ましくは1~35重量%、最も好ましくは2~25重量%存在しているべきである。

【0035】以下に本発明の構成法および利用法につき例示することによってより詳細に説明する。これらの実施例は説明の用に供するために挙げるものであって本発明の範囲を限定するためのものではない。

【0036】

【実施例】

実施例1：PEG600をPCL2000で溶融重合してPCL

L2000-PEG600-PCL2000のメルタマーを製造する例。

【0037】PEG600、19.7gm(0.033モル)と、PCL2000、136.2gm(0.058モル)とを丸底フラスコに入れ50~60℃で24時間0.5mm Hg真空下で混合する。反応から生ずる逃げ水のために副生物貯槽を設けておく。ポリマーを酢酸エチル(第1溶媒)中に溶解し、その溶液をファットマン第2フィルタ[Whatman No. 2 filter]で濾過して再晶出する。次に溶液が濁り始めるまでその温濾過水にヘキサン(第2溶媒)を滴加する。溶液を再び透明にするため第1溶媒を十分に加える。その溶液を冷却する(一晚冷凍)。メルタマーの結晶が冷却中に形成される。その冷却溶液を濾過し、結晶を冷たい新鮮な第1溶媒で洗浄する。結晶を分圧真空(~0.5mm Hg)中、加温(<50℃)したオープン中で乾燥させる。再晶出後の収率は69%であった。

【0038】実施例2：PEG400をPCL1250で溶融重合してPCL1250-PEG400-PCL1250のメルタマーを製造する例。

【0039】0.04モルのPEG-400と0.08モルのPCL-1250とを丸底フラスコに入れ50~60℃で24時間0.5mm Hg真空下で混合する。反応から生ずる逃げ水のために副生物貯槽を設けておく。上述したと同様にして再晶出する。再晶出後の収率は74%であった。上記のほか使用可能な第1溶媒としては、アセトン、クロロホルム、ジクロロエタン、およびトルエンがある。その他の可能な第2溶媒としては、水、メタノールおよびエタノールがある。

【0040】

【一般的分析】生体外のメルタマーの分解は37℃で水浴中で行うことができる。各メルタマーのサンプルをシリンジに入れ、55℃オープン中で加熱してから、37℃の水中に注射する。さまざまな消失時間を記録する(30分~3日)。

【0041】生体内の眼内適合性寿命[compatibility lifetime]および眼内分解寿命は試験ラビットの眼の前房(anterior chamber, AC)および硝子体腔の両方に殺菌したメルタマーを注入することによって確かめることができる。硝子体腔での分解は前房での分解より迅速であるようである。それでもメルタマーは3カ月以上に亘って前房および硝子体腔の両方に存在し続けている。

【0042】化学分析としては、化学構造を確認するための一般研究室の溶媒における溶解度の測定、核磁気共鳴分析、およびフーリエ変換赤外分析、また、融点温度を決定するための示差走査熱測定分析などがある。ある示差走査熱測定結果をまとめてみると表1の通りである。

【表1】

## メルタマーの融解温度

メルタマー	融解温度 (°C)
PCL530-PEG1000-PCL530	25
PCL530-PEG400-PCL530	30
PCL530-PEG600-PCL530	38
PCL1250-PEG400-PCL1250	42
PCL1250-PEG1000-PCL1250	44
PCL2000-PEG1000-PCL2000	48
PCL2000-PEG400-PCL2000	48
PCL1250-PEG600-PCL1250	49
PCL2000-PEG600-PCL2000	52

【0043】

〔薬物を組み入れてメルタマーにする〕ガンシクロビル [gancyclovir]のような薬物は次のようにすることでメルタマー中に組み入れることができる。すなわち薬物およびメルタマー双方を液体窒素にさらしてから、それらを押し潰して粉にする。このとき薬物の比率は2.5〜30%である。次にメルタマー-薬物の組成物を生体内で使うためエチレンオキッド滅菌を行うためシリンジに\*

\*入れる。

【0044】本発明は現段階において最も实际的で好ましい態様として考えられる所を説明したが、ここに開示した態様にのみ限定されるものではなく、特許請求の範囲の記載に従い種々の変形例、均等物を含むものとされるべきものであることを付言する。

【化1】



【化2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/52  
31/57  
31/70  
31/71  
45/00

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

A D Y

A E H

A D U

A D U

(72)発明者 スコット ダブリュ、カズンズ

アメリカ合衆国、33136 フロリダ州、マ  
イアミ、 ノースウエスト テンス アベ  
ニュー 1638